



PCT/CH 00 / 00409

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

REC'D 02 AUG 2000

WIPO PCT

CH001409

4

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b).

Bern, 27. Juli 2000

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

Rolf Hofstetter
Rolf Hofstetter

de la propriețe intelectuală
Acțiunile

Patentgesuch Nr. 1999 1862/99

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:
Arzneimittel zur Behandlung von Neuropathien.

Patentbewerber:
Dr. med. Jürg Lareida
Vordere Vorstadt 16
5000 Aarau

Vertreter:
Ritscher & Seifert
Forchstrasse 452 Postfach
8029 Zürich

Anmeldedatum: 12.10.1999

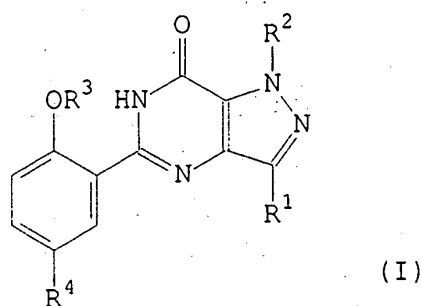
Voraussichtliche Klassen: A61K, A61P



Arzneimittel zur Behandlung von Neuropathien

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittel zur Behandlung von Neuropathien, wie z.B. peripheren diabetischen Polyneuropathien und Gastroparesen sowie allgemein degenerativen, toxischen, metabolischen, ischämischen und anderen autonomen Formen von Neuropathien im engeren, nämlich neurologischen Sinne.

- Es wurde überraschenderweise gefunden, dass sich die z.B. aus WO 93/07149 als solche und zur Verwendung als Arzneimittel für kardiovaskuläre Leiden bekannten Verbindungen der Formel (I)



- in der
- R^1 = C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls durch Halogen substituiert,
 R^2 = Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls durch Halogen substituiert
- R^3 = C_{2-4} -Alkyl, gegebenenfalls durch Halogen substituiert,
 R^4 = $SO_2NR^5R^6$,
 C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 ,
CN, $CONR^5R^6$, CO_2R^7 oder Halogen,
 C_{2-4} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit
 NR^5R^6 , $SONR^5R^6$, $CONR^5R^6$, CO_2R^7 oder Halogen,
 C_{2-4} -Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit
 NR^5R^6 , $SONR^5R^6$, $CONR^5R^6$, CO_2R^7 oder Halogen,
 R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem

sie hängen, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-(NR⁸)-1-Piperazinyl- oder 1-Imidazolylring bedeuten, der gegebenenfalls mit ein oder zwei C₁₋₄-Alkylgruppen substituiert ist,

5 R⁷ = Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl und

R⁸ = Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder Hydroxyalkyl mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet, sowie die pharmazeutisch akzeptablen Salze solcher Verbindungen (I) zur chemotherapeutischen Behandlung von Neuropathien der oben genannten Art eignen.

10

Halogen in den obigen Definitionen bedeutet Fluor, Chlor oder Brom, wobei Fluor bevorzugt wird.

Verbindungen entsprechend oder analog dieser Formel einschließlich ihrer Salze und Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen und Salze sind z.B. aus EP 0 463 756 bekannt, wo sie zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorgeschlagen wurden. Die kardiovaskuläre Aktivität von Verbindungen der
15 Formel (I) beruht darauf, dass diese Verbindungen wirksame und selektive Inhibitoren für die cyclische 3',5'-Monophosphat-phosphodiesterase (cGMP PDE) sind.
20

Es ist nicht bekannt bzw. auf Grund des Bekannten nicht
25 wahrscheinlich, dass diese Inhibitorwirkung bei Neuropathien der genannten Art eine signifikante Rolle spielt. Die Wirksamkeit von Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung von Neuropathien ist tatsächlich auch nicht auf Grund theoretischer Überlegungen sondern auf empirischem Wege festgestellt worden und war weder zu erwarten noch vorauszusehen.
30

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher in einer ersten Ausführungsform ein Arzneimittel zur Behandlung von Neuropathien, das dadurch gekennzeichnet ist, dass es min-

destens teilweise aus mindestens einer Verbindung der Formel (I) oder mindestens einem pharmazeutisch akzeptablen Salz einer solchen Verbindung besteht.

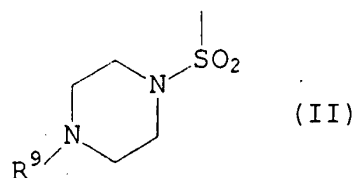
- 5 Gemäss einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) oder/und von deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels für die therapeutische Behandlung von Neuropathien der oben genannten Art.

- 10 Gemäss einer dritten Ausführungsform wird die Erfindung auch als Verfahren zur therapeutischen Behandlung von Neuropathien beansprucht; soweit dies im Rahmen der nationalen Patentgesetze zulässig ist.

- 15 Beispiele für pharmazeutisch akzeptable Salze von Verbindungen und weitere Syntheseverfahren sind ebenfalls aus der oben genannten EP 0 463 756 und ferner aus WO 93/07149 sowie aus WO 93/06104 und WO 94/05661 bekannt.

- 20 Zur Herstellung der erfindungsgemässen Arzneimittel können die Wirkstoffe der Formel I in bekannter Art mit den üblichen Adjuvantien und Trägestoffen als feste oder flüssige Mittel konfektioniert werden.

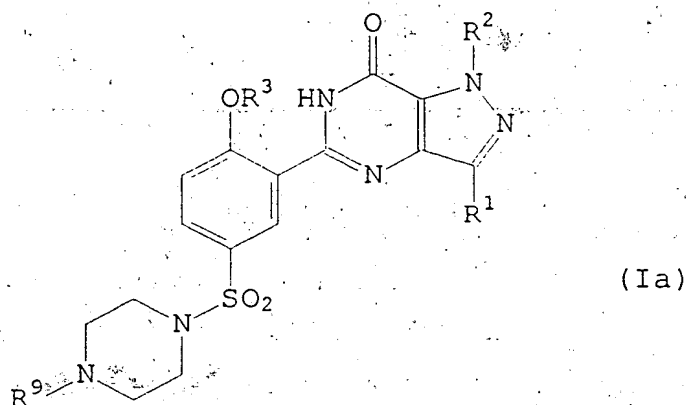
- 25 In einer bevorzugten Gruppe von Verbindungen (I) bedeutet R^4 eine Gruppe der Formel (II)



insbesondere dann, wenn R^1 , R^2 , R^3 und R^9 jeweils Alkylgruppen mit 1 - 4 C-Atomen, insbesondere Methyl oder Ethyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Fluor, substituiert oder ersetzt sein können.

5

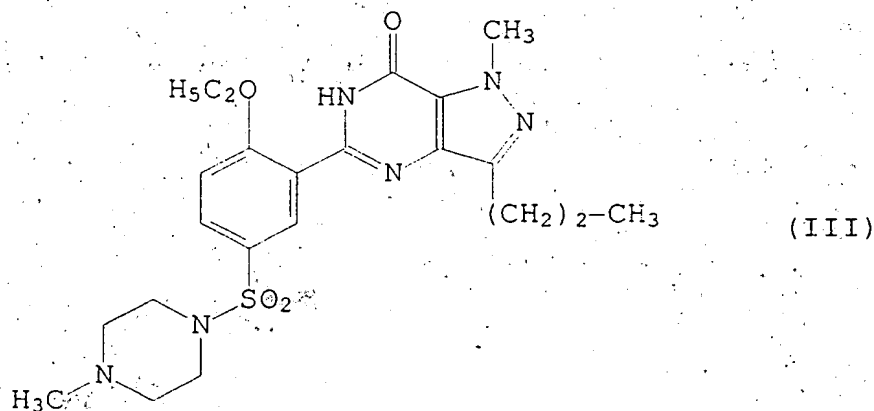
Solche Verbindungen entsprechen der Formel Ia



in der die Gruppen R^1 bis R^3 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben.

10

Eine bevorzugte spezielle Verbindung für erfindungsgemäße Arzneimittel entspricht der Formel III



und ist die unter der Freibezeichnung Sildenafil zur Behandlung von Erektionsstörungen bekannte Verbindung.

15

Verbindungen der Formel (III) und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze können ebenfalls in an sich bekannter Weise, z.B. nach dem in der EP 0 463 756 beschriebenen Verfahren, hergestellt werden.

5

Es ist zu erwarten, dass die zur Behandlung von Neuropathien wirksamen Dosierungen allgemein in einem ähnlichen oder tieferen Bereich liegen, wie bei bzw. als den bekannten medizinischen Indikationen der Verbindungen (1) bzw.

10 (3), d.h. typisch im Bereich von 1 - 100 mg/Tag, insbesondere 5 - 50 mg/Tag liegen und typisch bei 25 - 50 mg/Woche

Die Erfindung wird anhand von nicht einschränkenden Beispielen weiter erläutert.

15

Beispiel 1

Ein männlicher Patient (Alter 66 Jahre) litt seit 9 Jahren
20 an Diabetes mellitus Typ 2. Bei stabil guten Blutzuckerwerten (HbA_{1c} zwischen 6 und 7%) zeigten sich Symptome einer diabetischen Polyneuropathie, nämlich Vibrationssinn 2/8, fehlende Filamentempfindung und abgeschwächte Warm/Kalt-Differenzierung. Wegen einer gleichzeitig bestehenden erektilen Dysfunktion wurde er mit Sildenafil in der kommerziell erhältlichen Zubereitung (Tabletten) mit 50mg/Woche bei
25 einmaliger Verabreichung behandelt.

Zwölf Monate nach Therapiebeginn zeigte sich eine weitgehend normale neurologische Situation mit Vibrationssinn
30 5/8, intakter Filamentempfindung und Warm/Kalt-Differenzierung. Subjektiv bemerkte der Patient ein Verschwinden der Temperaturmissempfindung.

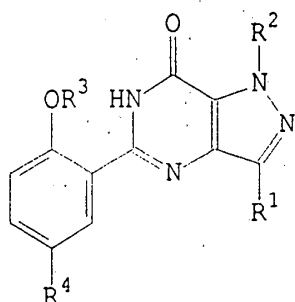
Beispiel 2

Eine 61jährige Patientin litt seit etwa 35 Jahren an Diabetes mellitus Typ 1. An Komplikationen stellten sich eine
5 Retinopathie und eine schmerzhaftes Neuropathie ein. Die
Blutzuckerstoffwechsellaage befand sich unter intensivierter
Insulintherapie im nicht-optimalen Bereich (HbA1c um 8%).
Die Patientin Patientin litt dabei an einer schmerzhaften
Neuropathie und wurde erfolglos mit verschiedenen üblichen
10 Medikamenten behandelt.

Nach Medikation mit Sildenafil (50 mg/Woche bei jeweils
einmaliger Verbreichung der ganzen Wochendosis kam es in
den folgenden drei Monate zu einer anhaltenden Verbesserung
der Schmerzsymptomatik. Die objektivierbaren Befunde bes-
15 serten sich ebenfalls.

Patentansprüche

- 5 1. Arzneimittel zur Behandlung von Neuropathien, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens teilweise aus einer Verbindung der Formel (I)



(I)

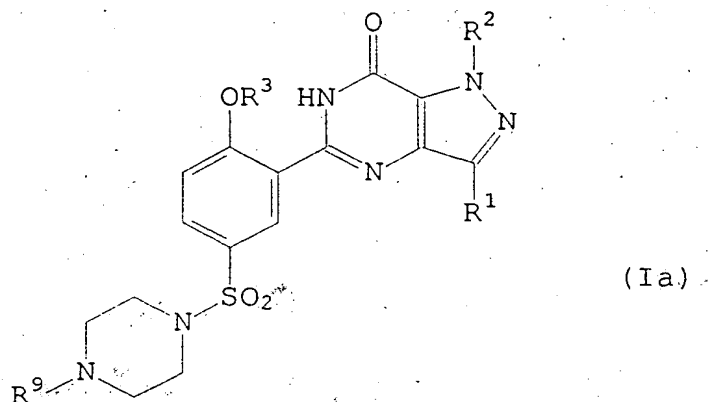
in der

- 10 $R^1 = C_{1-6}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,
 $R^2 =$ Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen
substituiert oder durch Halogen ersetzt,
 $R^3 = C_{2-4}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,
 $R^4 = SO_2NR^5R^6$,
15 C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 ,
CN, $CONR^5R^6$, CO_2R^7 oder Halogen,
 C_{2-4} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit
 NR^5R^6 , $SONR^5R^6$, $CONR^5R^6$, CO_2R^7 oder Halogen,
 C_{2-4} -Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit
20 NR^5R^6 , $SONR^5R^6$, $CONR^5R^6$, CO_2R^7 oder Halogen,
 R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-4} - Al-
kyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem
sie hängen, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-,
4-(NR^8)-1-Piperazinyl- oder 1-Imidazolylring bedeuten, der
25 gegebenenfalls mit ein oder zwei C_{1-4} - Alkylgruppen substi-
tuiert ist,
 $R^7 =$ Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls mit Fluor sub-
stituiert, und

R^8 = Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder Hydroxyalkyl mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet, oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz einer solchen Verbindung besteht.

5

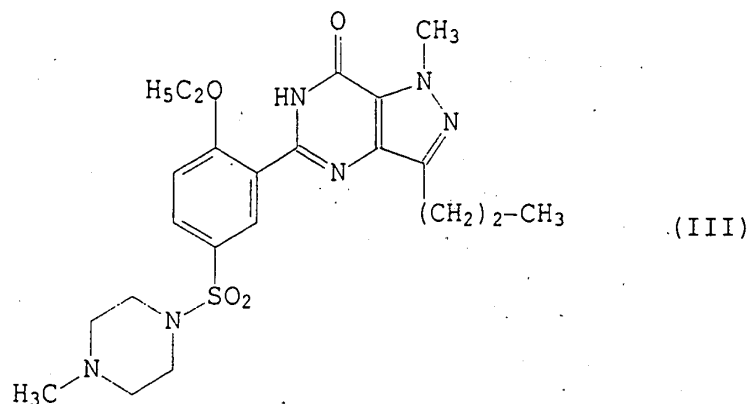
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens teilweise aus einer Verbindung der Form Formel Ia



- 10 in der die Gruppen R^1 bis R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R^9 eine Alkylgruppe mit 1 - 4 C-Atomen ist, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert oder ersetzt ist, oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz einer solchen Verbindung besteht.

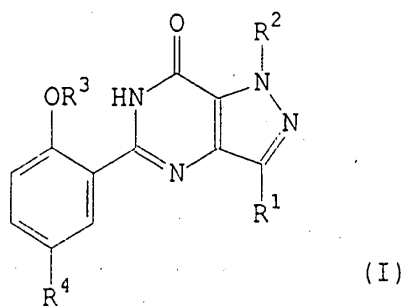
15

3. Arzneimittel nach Anspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens teilweise aus einer Verbindung der Formel (III)



5 oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz einer solchen Verbindung besteht.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel (I)



10

in der

R^1 = C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,

R^2 = Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen
15 substituiert oder durch Halogen ersetzt,

R^3 = C_{2-4} -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,

R^4 = $SO_2NR^5R^6$,

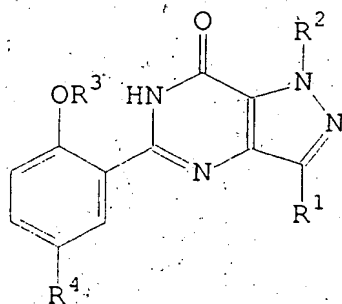
C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 ,

CN, $CONR^5R^6$, CO_2R^7 oder Halogen,

C₂₋₄-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit
 NR⁵R⁶, SONR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, CO₂R⁷ oder Halogen,
 C₂₋₄-Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit
 NR⁵R⁶, SONR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, CO₂R⁷ oder Halogen,

- 5 R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁₋₄- Al-
 kyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem
 sie hängen, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-,
 4-(NR⁸)-1-Piperazinyl- oder 1-Imidazolyllring bedeuten, der
 gegebenenfalls mit ein oder zwei C₁₋₄- Alkylgruppen substi-
 10 tuiert ist,
 R⁷ = Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls mit Fluor sub-
 stituiert, und
 R⁸ = Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder Hydroxyalkyl mit 1 - 4 C-
 Atomen bedeutet, oder eines pharmazeutisch akzeptablen
 15 Salzes einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arz-
 neimittels zur Behandlung von Neuropathien.

5. Verfahren zur chemotherapeutischen Behandlung von Neu-
 20 ropathien, gekennzeichnet durch die Verwendung eines Arz-
 neimittels, das mindestens teilweise aus einer Verbindung
 der Formel (I)



(I)

in der

- 25 R¹ = C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,
 R² = Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen
 substituiert oder durch Halogen ersetzt,

$R^3 = C_{2-4}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,

$R^4 = SO_2NR^5R^6$,

C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 ,

CN, $CONR^5R^6$, CO_2R^7 oder Halogen,

5 C_{2-4} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit
 NR^5R^6 , $SONR^5R^6$, $CONR^5R^6$, CO_2R^7 oder Halogen,

C_{2-4} -Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit
 NR^5R^6 , $SONR^5R^6$, $CONR^5R^6$, CO_2R^7 oder Halogen,

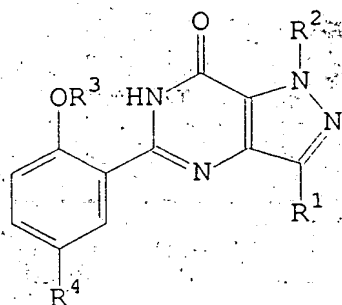
R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-4} -Al-
10 kyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem
sie hängen, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-,
4-(NR^8)-1-Piperazinyl- oder 1-Imidazolyling bedeuten, der
gegebenenfalls mit ein oder zwei C_{1-4} -Alkylgruppen substi-
tuiert ist,

15 $R^7 =$ Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls mit Fluor sub-
stituiert, und

$R^8 =$ Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder Hydroxyalkyl mit 1 - 4 C-
Atomen bedeutet, oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz
einer solchen Verbindung besteht.

Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I)



5 in der

R^1 = C_{1-6} -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,

R^2 = Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert oder durch Halogen ersetzt,

R^3 = C_{2-4} -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,

10 R^4 = $SO_2NR^5R^6$, C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 , CN, $CONR^5R^6$, CO_2R^7 oder Halogen, C_{2-4} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 , $SONR^5R^6$, $CONR^5R^6$, CO_2R^7 oder Halogen, C_{2-4} -Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit NR^5R^6 , $SONR^5R^6$, $CONR^5R^6$, CO_2R^7 oder Halogen,

15 R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-(NR^8)-1-Piperazinyl- oder 1-Imidazolylring bedeuten, der gegebenenfalls mit ein oder zwei C_{1-4} -Alkylgruppen substituiert ist,

20 R^7 = Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiert, und

R^8 = Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder Hydroxyalkyl mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet, sowie die pharmazeutisch akzeptablen Salze

25 solcher Verbindung eignen sich zur chemotherapeutischen Behandlung von Neuropathien.